

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

## NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner  
 US Department of Commerce  
 United States Patent and Trademark  
 Office, PCT  
 2011 South Clark Place Room  
 CP2/5C24  
 Arlington, VA 22202  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
 en sa qualité d'office élu

<b>Date d'expédition</b> (jour/mois/année) 08 mai 2001 (08.05.01)	
<b>Demande internationale no</b> PCT/FR00/02174	<b>Référence du dossier du déposant ou du mandataire</b> BLOcp644/45P
<b>Date du dépôt international</b> (jour/mois/année) 28 juillet 2000 (28.07.00)	<b>Date de priorité</b> (jour/mois/année) 30 juillet 1999 (30.07.99)
<b>Déposant</b> ALLINQUANT, Bernadette etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:



dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

26 février 2001 (26.02.01)



dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection



a été faite



n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

<b>Bureau international de l'OMPI</b> 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé Antonia Muller no de téléphone: (41-22) 338.83.38
---	--



TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE VETS  
**PCT**

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire <b>BL0cp644/45P</b>	<b>POUR SUITE</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après <b>A DONNER</b>	
Demande internationale n° <b>PCT/FR 00/ 02174</b>	Date du dépôt international(jour/mois/année) <b>28/07/2000</b>	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) <b>30/07/1999</b>
Déposant  <b>CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE-CNRS</b>		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. **Base du rapport**

a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

☒ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

☒ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le **titre**,

☐ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☒ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

**APPLICATIONS DE PEPTIDES ISSUS DU DOMAINE CYTOPLASMIQUE DU PRECURSEUR DE LA PROTEINE AMYLOIDE (APP)**

5. En ce qui concerne l'**abrégé**,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure **des dessins** à publier avec l'abrégé est la Figure n°

☐ suggérée par le déposant.

☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☐ Aucune des figures n'est à publier.



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

mande internationale No

T/FR 00/02174

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7 C07K7/00 C07K14/47 A61P25/28

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, STRAND, WPI Data, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 5 652 092 A (VITEK MICHAEL PETER ET AL) 29 juillet 1997 (1997-07-29) abrégé * description *	1-11
Y	WO 98 38861 A (SHELANSKI MICHAEL L ; UNIV COLUMBIA (US); TROY CAROL M (US)) 11 septembre 1998 (1998-09-11) abrégé page 39 revendication 5	1-11
A	WO 94 28412 A (MIRIAM HOSPITAL) 8 décembre 1994 (1994-12-08) abrégé	1,5,6
Y	page 20, ligne 28 - ligne 33 page 43 revendication 5	5
	--- -/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 novembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

04/12/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Panzica, G



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Requête internationale No

PCT/FR 00/02174

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 93 07296 A (INDIANA UNIVERSITY FOUNDATION) 15 avril 1993 (1993-04-15) abrégé * description * figure 1 ---	1,5,6
A	US 5 703 209 A (VITEK MICHAEL PETER ET AL) 30 décembre 1997 (1997-12-30) abrégé * description * figures 7A-Q,,9B ---	1,5,6
A	US 5 656 477 A (VITEK MICHAEL PETER ET AL) 12 août 1997 (1997-08-12) abrégé * description * figure 7 ---	1,5,6
A	WO 98 28334 A (BANDARA LASANTHA RANASINGHE ;THANGUE NICHOLAS BARRIE (GB); PROLIFI) 2 juillet 1998 (1998-07-02) abrégé page 5 -----	1-3,7-9





# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/02174

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5652092	A	29-07-1997	US 5656477 A	12-08-1997
			US 5693478 A	02-12-1997
			US 5703209 A	30-12-1997
			AU 3835893 A	04-11-1993
			CA 2095421 A	02-11-1993
			EP 0584452 A	02-03-1994
			JP 7132094 A	23-05-1995
			NZ 247499 A	26-04-1996
			ZA 9303084 A	24-11-1993
WO 9838861	A	11-09-1998	US 5929042 A	27-07-1999
			AU 6345498 A	22-09-1998
WO 9428412	A	08-12-1994	AU 7043894 A	20-12-1994
WO 9307296	A	15-04-1993	AU 2765992 A	03-05-1993
			US 5879883 A	09-03-1999
US 5703209	A	30-12-1997	US 5656477 A	12-08-1997
			US 5652092 A	29-07-1997
			US 5693478 A	02-12-1997
			AU 3835893 A	04-11-1993
			CA 2095421 A	02-11-1993
			EP 0584452 A	02-03-1994
			JP 7132094 A	23-05-1995
			NZ 247499 A	26-04-1996
			ZA 9303084 A	24-11-1993
US 5656477	A	12-08-1997	US 5652092 A	29-07-1997
			US 5693478 A	02-12-1997
			US 5703209 A	30-12-1997
			AU 3835893 A	04-11-1993
			CA 2095421 A	02-11-1993
			EP 0584452 A	02-03-1994
			JP 7132094 A	23-05-1995
			NZ 247499 A	26-04-1996
			ZA 9303084 A	24-11-1993
WO 9828334	A	02-07-1998	AU 5330498 A	17-07-1998
			EP 0956299 A	17-11-1999



## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

**NOTIFICATION RELATIVE  
A LA PRESENTATION OU A LA TRANSMISSION  
DU DOCUMENT DE PRIORITE**

(instruction administrative 411 du PCT)

Destinataire:

CABINET ORES  
6 avenue de Messine  
F-75008 Paris  
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 10 octobre 2000 (10.10.00)	<b>NOTIFICATION IMPORTANTE</b>
Référence du dossier du déposant ou du mandataire BLOcp644/45P	
Demande internationale no PCT/FR00/02174	Date du dépôt international (jour/mois/année) 28 juillet 2000 (28.07.00)
Date de publication internationale (jour/mois/année) Pas encore publiée	Date de priorité (jour/mois/année) 30 juillet 1999 (30.07.99)
Déposant  CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE-CNRS etc	

1. La date de réception (sauf lorsque les lettres "NR" figurent dans la colonne de droite) par le Bureau international du ou des documents de priorité correspondant à la ou aux demandes énumérées ci-après est notifiée au déposant. Sauf indication contraire consistant en un astérisque figurant à côté d'une date de réception, ou les lettres "NR", dans la colonne de droite, le document de priorité en question a été présenté ou transmis au Bureau international d'une manière conforme à la règle 17.1.a) ou b).
2. Ce formulaire met à jour et remplace toute notification relative à la présentation ou à la transmission du document de priorité qui a été envoyée précédemment.
3. Un **astérisque(\*)** figurant à côté d'une date de réception dans la colonne de droite signale un document de priorité présenté ou transmis au Bureau international mais de manière non conforme à la règle 17.1.a) ou b). Dans ce cas, **l'attention du déposant est appelée** sur la règle 17.1.c) qui stipule qu'aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité avant d'avoir donné au déposant la possibilité de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espèce.
4. Les **lettres "NR"** figurant dans la colonne de droite signalent un document de priorité que le Bureau international n'a pas reçu ou que le déposant n'a pas demandé à l'office récepteur de préparer et de transmettre au Bureau international, conformément à la règle 17.1.a) ou b), respectivement. Dans ce cas, **l'attention du déposant est appelée** sur la règle 17.1.c) qui stipule qu'aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité avant d'avoir donné au déposant la possibilité de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espèce.

<u>Date de priorité</u>	<u>Demande de priorité n°</u>	<u>Pays, office régional ou office récepteur selon le PCT</u>	<u>Date de réception du document de priorité</u>
30 juil 1999 (30.07.99)	99/09929	FR	26 sept 2000 (26.09.00)

Bureau international de l'OMPI  
34, chemin des Colombettes  
1211 Genève 20, Suisse

Fonctionnaire autorisé:

Simin Baharlou

no de télécopieur (41-22) 740.14.35

no de téléphone (41-22) 338.83.38



# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

**PCT**

## AVIS INFORMANT LE DEPOSANT DE LA COMMUNICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE AUX OFFICES DESIGNES

(règle 47.1.c), première phrase, du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

CABINET ORES  
6 avenue de Messine  
F-75008 Paris  
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 08 février 2001 (08.02.01)		<b>AVIS IMPORTANT</b>	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire BLOcp644/45P			
Demande internationale no PCT/FR00/02174	Date du dépôt international (jour/mois/année) 28 juillet 2000 (28.07.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 30 juillet 1999 (30.07.99)	
Déposant CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE-CNRS etc			

1. Il est notifié par la présente qu'à la date indiquée ci-dessus comme date d'expédition de cet avis, le Bureau international a communiqué, comme le prévoit l'article 20, la demande internationale aux offices désignés suivants:  
US

Conformément à la règle 47.1.c), troisième phrase, ces offices acceptent le présent avis comme preuve déterminante du fait que la communication de la demande internationale a bien eu lieu à la date d'expédition indiquée plus haut, et le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale à l'office ou aux offices désignés.

2. Les offices désignés suivants ont renoncé à l'exigence selon laquelle cette communication doit être effectuée à cette date:  
CA,EP,JP

La communication sera effectuée seulement sur demande de ces offices. De plus, le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale aux offices en question (règle 49.1)a-bis)).

3. Le présent avis est accompagné d'une copie de la demande internationale publiée par le Bureau international le  
08 février 2001 (08.02.01) sous le numéro WO 01/09170

### RAPPEL CONCERNANT LE CHAPITRE II (article 31.2)a) et règle 54.2)

Si le déposant souhaite reporter l'ouverture de la phase nationale jusqu'à 30 mois (ou plus pour ce qui concerne certains offices) à compter de la date de priorité, la demande d'examen préliminaire international doit être présentée à l'administration compétente chargée de l'examen préliminaire international avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité.

Il appartient exclusivement au déposant de veiller au respect du délai de 19 mois.

Il est à noter que seul un déposant qui est ressortissant d'un Etat contractant du PCT lié par le chapitre II ou qui y a son domicile peut présenter une demande d'examen préliminaire international.

### RAPPEL CONCERNANT L'OUVERTURE DE LA PHASE NATIONALE (article 22 ou 39.1))

Si le déposant souhaite que la demande internationale procède en phase nationale, il doit, dans le délai de 20 mois ou de 30 mois, ou plus pour ce qui concerne certains offices, accomplir les actes mentionnés dans ces dispositions auprès de chaque office désigné ou élu.

Pour d'autres informations importantes concernant les délais et les actes à accomplir pour l'ouverture de la phase nationale, voir l'annexe du formulaire PCT/IB/301 (Notification de la réception de l'exemplaire original) et le volume II du Guide du déposant du PCT.

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé J. Zahra
no de télécopieur (41-22) 740.14.35	no de téléphone (41-22) 338.83.38



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern 1al Application No  
PCT/FR 00/02174

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07K7/00 C07K14/47 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, STRAND, WPI Data, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 652 092 A (VITEK MICHAEL PETER ET AL) 29 July 1997 (1997-07-29) abstract * description *	1-11
Y	WO 98 38861 A (SHELANSKI MICHAEL L ;UNIV COLUMBIA (US); TROY CAROL M (US)) 11 September 1998 (1998-09-11) abstract page 39 claim 5	1-11
A	WO 94 28412 A (MIRIAM HOSPITAL) 8 December 1994 (1994-12-08)	1,5,6
Y	abstract page 20, line 28 - line 33 page 43 claim 5	5
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 November 2000

Date of mailing of the international search report

04/12/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Panzica, G

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 00/02174

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 93 07296 A (INDIANA UNIVERSITY FOUNDATION) 15 April 1993 (1993-04-15) abstract * description * figure 1	1,5,6
A	US 5 703 209 A (VITEK MICHAEL PETER ET AL) 30 December 1997 (1997-12-30) abstract * description * figures 7A-Q,,9B	1,5,6
A	US 5 656 477 A (VITEK MICHAEL PETER ET AL) 12 August 1997 (1997-08-12) abstract * description * figure 7	1,5,6
A	WO 98 28334 A (BANDARA LASANTHA RANASINGHE ;THANGUE NICHOLAS BARRIE (GB); PROLIFI) 2 July 1998 (1998-07-02) abstract page 5	1-3,7-9



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Application No

PCT/FR 00/02174

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5652092	A	29-07-1997	US 5656477 A	12-08-1997
			US 5693478 A	02-12-1997
			US 5703209 A	30-12-1997
			AU 3835893 A	04-11-1993
			CA 2095421 A	02-11-1993
			EP 0584452 A	02-03-1994
			JP 7132094 A	23-05-1995
			NZ 247499 A	26-04-1996
			ZA 9303084 A	24-11-1993
WO 9838861	A	11-09-1998	US 5929042 A	27-07-1999
			AU 6345498 A	22-09-1998
WO 9428412	A	08-12-1994	AU 7043894 A	20-12-1994
WO 9307296	A	15-04-1993	AU 2765992 A	03-05-1993
			US 5879883 A	09-03-1999
US 5703209	A	30-12-1997	US 5656477 A	12-08-1997
			US 5652092 A	29-07-1997
			US 5693478 A	02-12-1997
			AU 3835893 A	04-11-1993
			CA 2095421 A	02-11-1993
			EP 0584452 A	02-03-1994
			JP 7132094 A	23-05-1995
			NZ 247499 A	26-04-1996
			ZA 9303084 A	24-11-1993
US 5656477	A	12-08-1997	US 5652092 A	29-07-1997
			US 5693478 A	02-12-1997
			US 5703209 A	30-12-1997
			AU 3835893 A	04-11-1993
			CA 2095421 A	02-11-1993
			EP 0584452 A	02-03-1994
			JP 7132094 A	23-05-1995
			NZ 247499 A	26-04-1996
			ZA 9303084 A	24-11-1993
WO 9828334	A	02-07-1998	AU 5330498 A	17-07-1998
			EP 0956299 A	17-11-1999



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema      Internationale No  
PCT/FR 00/02174

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7    C07K7/00    C07K14/47    A61P25/28

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7    C07K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, STRAND, WPI Data, BIOSIS

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 5 652 092 A (VITEK MICHAEL PETER ET AL) 29 juillet 1997 (1997-07-29) abrégé * description *	1-11
Y	WO 98 38861 A (SHELANSKI MICHAEL L ; UNIV COLUMBIA (US); TROY CAROL M (US)) 11 septembre 1998 (1998-09-11) abrégé page 39 revendication 5	1-11
A	WO 94 28412 A (MIRIAM HOSPITAL) 8 décembre 1994 (1994-12-08) abrégé	1,5,6
Y	page 20, ligne 28 - ligne 33 page 43 revendication 5	5
	-/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 novembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

04/12/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Panzica, G

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema Internationale No  
PCT/FR 00/02174

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 93 07296 A (INDIANA UNIVERSITY FOUNDATION) 15 avril 1993 (1993-04-15) abrégé * description * figure 1 ----	1,5,6
A	US 5 703 209 A (VITEK MICHAEL PETER ET AL) 30 décembre 1997 (1997-12-30) abrégé * description * figures 7A-Q,,9B ----	1,5,6
A	US 5 656 477 A (VITEK MICHAEL PETER ET AL) 12 août 1997 (1997-08-12) abrégé * description * figure 7 ----	1,5,6
A	WO 98 28334 A (BANDARA LASANTHA RANASINGHE ;THANGUE NICHOLAS BARRIE (GB); PROLIFI) 2 juillet 1998 (1998-07-02) abrégé page 5 -----	1-3,7-9

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema Internationale No  
PCT/FR 00/02174

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 93 07296 A (INDIANA UNIVERSITY FOUNDATION) 15 avril 1993 (1993-04-15) abrégé * description * figure 1	1,5,6
A	US 5 703 209 A (VITEK MICHAEL PETER ET AL) 30 décembre 1997 (1997-12-30) abrégé * description * figures 7A-Q,,9B	1,5,6
A	US 5 656 477 A (VITEK MICHAEL PETER ET AL) 12 août 1997 (1997-08-12) abrégé * description * figure 7	1,5,6
A	WO 98 28334 A (BANDARA LASANTHA RANASINGHE ;THANGUE NICHOLAS BARRIE (GB); PROLIFI) 2 juillet 1998 (1998-07-02) abrégé page 5	1-3,7-9



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dema Internationale No

PCT/FR 00/02174

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5652092 A	29-07-1997	US 5656477 A US 5693478 A US 5703209 A AU 3835893 A CA 2095421 A EP 0584452 A JP 7132094 A NZ 247499 A ZA 9303084 A	12-08-1997 02-12-1997 30-12-1997 04-11-1993 02-11-1993 02-03-1994 23-05-1995 26-04-1996 24-11-1993
WO 9838861 A	11-09-1998	US 5929042 A AU 6345498 A	27-07-1999 22-09-1998
WO 9428412 A	08-12-1994	AU 7043894 A	20-12-1994
WO 9307296 A	15-04-1993	AU 2765992 A US 5879883 A	03-05-1993 09-03-1999
US 5703209 A	30-12-1997	US 5656477 A US 5652092 A US 5693478 A AU 3835893 A CA 2095421 A EP 0584452 A JP 7132094 A NZ 247499 A ZA 9303084 A	12-08-1997 29-07-1997 02-12-1997 04-11-1993 02-11-1993 02-03-1994 23-05-1995 26-04-1996 24-11-1993
US 5656477 A	12-08-1997	US 5652092 A US 5693478 A US 5703209 A AU 3835893 A CA 2095421 A EP 0584452 A JP 7132094 A NZ 247499 A ZA 9303084 A	29-07-1997 02-12-1997 30-12-1997 04-11-1993 02-11-1993 02-03-1994 23-05-1995 26-04-1996 24-11-1993
WO 9828334 A	02-07-1998	AU 5330498 A EP 0956299 A	17-07-1998 17-11-1999





# TRAITÉ DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS

## PCT

### RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)



Référence du dossier du déposant ou du mandataire BLOcp644/45P	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/02174	Date du dépôt international (jour/mois/année) 28/07/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 30/07/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07K7/00		
Déposant CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE-CNRS		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 9 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
  - ☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 3 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☒ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☒ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☒ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 26/02/2001	Date d'achèvement du présent rapport 05.11.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé  Jenn, T  N° de téléphone +49 89 2399 7348 



**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02174

**I. Base du rapport**

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

**Description, pages:**

2-12	version initiale	
1	reçue(s) avec télécopie du	05/09/2001

**Revendications, N°:**

1-9	reçue(s) avec télécopie du	05/09/2001
-----	----------------------------	------------

**Dessins, feuilles:**

1/4-4/4	version initiale
---------	------------------

**Partie de la demande réservée au listage des séquences, pages:**

1-3, déposées sous couvert d'une lettre du 05.09.2001

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☒ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☒ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☒ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.



**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02174

- ☒ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :  
☐ des revendications, n°s :  
☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :  
**voir feuille séparée**

**III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle**

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

☐ l'ensemble de la demande internationale.

☒ les revendications n°s 3,4,6-8.

parce que :

☐ la demande internationale, ou les revendications n°s en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue d'effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :

☒ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications n°s 3,4,6-8 en question ne sont pas claires, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :  
**voir feuille séparée**

☐ les revendications, ou les revendications n°s en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.

☐ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications n°s en question.

2. Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un examen préliminaire



**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02174

international significatif:

- ☐ le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.  
☐ le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

**1. Déclaration**

Nouveauté	Oui : Revendications	1,2,5,9
	Non : Revendications	
Activité inventive	Oui : Revendications	1,2,5,9
	Non : Revendications	
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications	1,2,5,9
	Non : Revendications	

**2. Citations et explications  
voir feuille séparée**

**VII. Irrégularités dans la demande internationale**

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande internationale, ont été constatées :  
**voir feuille séparée**

**VIII. Observations relatives à la demande internationale**

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :  
**voir feuille séparée**





**Concernant le point I****Base du rapport**

\*\*\*\*\*

Il est fait référence au document suivant:

**D1: US-A-5 652 092 (VITEK MICHAEL PETER ET AL) 29 juillet 1997.**

\*\*\*\*\*

**Observation:**

La partie des revendications 6 à 8 concernant un peptide tel que défini dans la revendication 5 n'est pas décrite ni suggérée par les documents disponibles de l'art antérieur, et peut donc être considérée neuve et inventive.

**Concernant le point III****Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle**

1. La revendication 3 est tellement obscure et large (voir les raisons de cette objection au point VIII ci-dessous), qu'aucune opinion ne peut être formulée sur la nouveauté, l'activité inventive ou l'applicabilité industrielle de cette revendication.
2. La revendication 4 dépend de la revendication 3 obscure; les revendications 6 à 8 dépendent en partie des revendications 3 et 4: aucune opinion ne peut donc être formulée sur la nouveauté, l'activité inventive ou l'applicabilité industrielle des revendications 4 et 6-8.

**Concernant le point V****Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. Les revendications 1 et 2 décrivent des peptides sélectionnés dans le groupe consti-



tué par les séquences  $Y_1Y_2KQYTSIHGYY_0$ , dans lesquelles  $Y_0$  est nul ou représente V, VV, VVE, VVEV ou VVEVD,  $Y_1$  représente un peptide répondant à la séquence  $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}$  tel que défini dans la revendication 1, et  $Y_2$  est nul ou est représenté par K ou par KK.

2. La revendication 5 décrit l'utilisation d'un peptide sélectionné dans le groupe constitué par les séquences  $Y_1Y_2KQYTSIHGYY_0$ , dans lesquelles  $Y_0$  est nul ou représente V, VV, VVE, VVEV ou VVEVD,  $Y_1$  est nul ou représente un peptide répondant à la séquence  $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}$  tel que défini dans la revendication 1, et  $Y_2$  est nul ou est représenté par K ou par KK, pour la sélection et le criblage de produits aptes à inhiber l'apoptose.

3. La revendication 9 décrit des peptides sélectionnés dans le groupe constitué par:  
- les séquences  $Y_1Y_2KQYTSIHGYY_0$ , dans lesquelles  $Y_0$  est nul ou représente V, VV, VVE, VVEV ou VVEVD,  $Y_1$  est nul et  $Y_2$  est nul ou est représenté par K,  
- la séquence  $Y_3KQYTSIHGYY_0$ , dans laquelle  $Y_0$  est représenté par VVEVD,  $Y_1$  est nul et  $Y_2$  est KK.

4. Le document **D1**, qui est considéré comme étant l'état de la technique le plus proche de l'objet des revendications 1 et/ou 9, montre (les références entre parenthèses s'appliquent à ce document) des peptides (séquence cytoplasmique APP: col. 5, lignes 9-23; Fig. 9B; SEQ ID NO: 10, 14-18) sélectionnés dans le groupe constitué par les séquences  $Y_1Y_2KQYTSIHGYY_0$ , dans lesquelles  $Y_0$  représente une séquence de 36 amino-acides,  $Y_1$  est nul et  $Y_2$  est représenté par KK. Ces peptides peuvent conduire par clivage endo-protéolytique à du  $\beta$ -amyloïde, un neurotoxique (col. 1, ligne 26) qui s'accumule dans le cerveau de patients souffrant de la maladie d'Alzheimer (col. 1, lignes 15-25; col. 7, lignes 50-56).

5. L'objet des revendications 1 et/ou 9 **diffère** donc de ces peptides connus en ce que  $Y_0$  est différent (voir § 1 et § 3 ci-dessus), et en ce que ces peptides sont utilisés pour la sélection et le criblage de produits aptes à inhiber l'apoptose.

6. L'objet des revendications **1 et 9** est donc **nouveau** (Article 33(2) PCT).

7. Le **problème** que la présente invention se propose de résoudre peut donc être



considéré comme étant de trouver des peptides alternatifs et utiles pour inhiber l'apoptose.

8. La **solution** de ce problème proposée dans les revendications 1 et/ou 9 de la présente demande est considérée comme impliquant une activité **inventive** (Article 33(3) PCT), et ce pour les raisons suivantes:

Aucun document disponible de l'art antérieur ne décrit ou ne suggère de peptide tel que défini dans les revendications 1 et/ou 9 de la présente demande;

Aucun document disponible de l'art antérieur ne décrit ou ne suggère l'utilisation d'un tel peptide pour la sélection et le criblage de produits aptes à inhiber l'apoptose.

9. La revendication 2 dépend de la revendication 1 et satisfait donc également, en tant que telle, aux conditions requises par le PCT en ce qui concerne la **nouveauté** et l'activité **inventive**.

10. La revendication 5 décrit l'utilisation de tels peptides nouveaux et inventifs et satisfait donc également aux conditions requises par le PCT en ce qui concerne la **nouveauté** et l'activité **inventive**.

11. Application industrielle:

L'objet des revendications 1, 2 et 9 a une **application** pour la sélection et le criblage de produits aptes à inhiber l'apoptose (Rev. 5). C'est pourquoi l'objet des revendications 1, 2, 5 et 9 **satisfait** aux exigences de l'Article 33(4) PCT.

### **Concernant le point VII**

#### **Irrégularités dans la demande internationale**

Contrairement à ce qu'exige la règle 5.1 a) ii) PCT, la description n'indique pas l'état de la technique antérieure pertinent exposé dans le document **D1** et ne cite pas ce document.



**Concernant le point VIII****Observations relatives à la demande internationale**

1. La revendication 3 décrit l'utilisation d'un peptide comprenant "le" domaine juxtamembranaire "situé entre les positions 649 et 664" du domaine cytoplasmique du précurseur de la protéine amyloïde, pour la sélection et le criblage de produits aptes à inhiber l'apoptose.

La description donne deux définitions de ce domaine juxtamembranaire, à savoir: "KKKQYTSIHHG" (page 2, ligne 16), ou bien "positions 649-664" (page 2, ligne 26), ce qui se réfère au peptide KKKQYTSIHHGVVEVD (voir page 1, lignes 7-9, et SEQ ID NO:1).

L'expression "domaine ... situé entre les positions 649 et 664" utilisée dans la revendication 3 signifie que le peptide utilisé selon la revendication 3 comprend n'importe quel domaine situé entre les-dites positions 649 et 664, e.g. le peptide situé entre les positions 649-659, ou le peptide situé entre les positions 649-664, ou n'importe quelle autre partie du peptide situé entre les positions 649-664 (qui n'est pas décrite dans la demande originale, et qui va donc à l'encontre de l'Article 34.2(b) PCT).

C'est pourquoi l'expression: "comprenant le domaine juxtamembranaire situé entre les positions 649 et 664 du domaine cytoplasmique du précurseur de la protéine amyloïde" utilisée dans la revendication 3 est vague et équivoque, et laisse un doute quant à la signification des caractéristiques techniques auxquelles elle se réfère.

L'objet de la **revendication 3**, et de sa revendication dépendante **4**, n'est donc **pas clairement défini** (Article 6 PCT).

2. Les **revendications 6 à 8** dépendent des revendications 3 et 4, elles ne peuvent donc **pas** être considérées **clairement définies** (Article 6 PCT).

3. Les formulations vagues et imprécises utilisées dans la description à la page 2, lignes 16 et 26 (deux définitions différentes pour le domaine juxtamembranaire), semblent indiquer que l'objet de la protection est différent de celui qui a été défini dans les revendications. Il en résulte un manque de clarté (Article 6 PCT) lorsque les revendications sont interprétées à la lumière de la description (voir les Directives PCT, III-4.3a).

4. La formulation utilisée dans la description à la page 12, ligne 32 ("traitements de





l'apoptose accompagnant la maladie d'Alzheimer", voir également page 11, lignes 24 et 28-29) semble indiquer que l'objet de la protection est différent de celui qui a été défini dans les revendications (voir Rev. 8: "médicament anti-cancéreux"). Il en résulte un manque de clarté (Article 6 PCT) lorsque les revendications sont interprétées à la lumière de la description (voir les Directives PCT, III-4.3a).



## NOUVELLES APPLICATIONS DE PEPTIDES ISSUS DU DOMAINE CYTOPLASMIQUE DU PRECURSEUR DE LA PROTEINE AMYLOÏDE.

La présente invention est relative à de nouvelles applications de peptides issus du domaine cytoplasmique du précurseur de la protéine amyloïde. Le précurseur de la protéine amyloïde (APP pour *Amyloid Precursor Protein*) est une protéine de fonction inconnue, dont la forme neuronale comporte 695 acides aminés ; elle présente un seul domaine transmembranaire (positions 625-648) et un court domaine cytoplasmique de 47 acides aminés (positions 649-695), représenté dans la liste de séquences en annexe sous le numéro SEQ ID NO:1.

La maladie d'Alzheimer est un désordre neurodégénératif qui affecte de 1 à 6 % de la population âgée de plus de 65 ans. L'une de ses caractéristiques est la présence de plaques séniles qui contiennent du  $\beta$ -amyloïde ( $\beta$ A4 ou BAP), produit toxique dérivé de l'APP et constitué de peptides de 39 à 42 acides aminés, engendrés par clivage de l'APP par deux protéases, la  $\beta$  et la  $\gamma$  sécrétase. Par ailleurs, une troisième enzyme, dite  $\alpha$  sécrétase clive l'APP entre les sites  $\beta$  et  $\gamma$  rendant donc impossible la formation du  $\beta$ A4 supposé pathogène. Aucune de ces sécrétases n'a été identifiée à ce jour, même si des suspicions légitimes pèsent sur la protéine PS1 (produit du gène Presenilin-1, muté dans des formes familiales de la maladie d'Alzheimer). En effet, PS1 pourrait être soit la  $\gamma$  sécrétase soit un de ses co-facteurs. Enfin, d'autres sites de clivage existent dans le domaine C-terminal dont le site des caspases (N. Barnes et al., J. Neuroscience, 1998, 18, 15, 5869-5880), entre les résidus aspartate et alanine de la SEQ ID NO:1 (positions 16 et 17). Il reste que les mécanismes responsables de la toxicité du  $\beta$ A4 ne sont pas connus et que la relation entre la présence du  $\beta$ A4 dans les plaques et la pathologie n'est pas élucidée. Il est probable que d'autres facteurs et/ou d'autres domaines de la molécule entrent également en jeu.

C'est la raison pour laquelle de nombreuses études ont essayé d'établir le rôle physiologique et/ou physiopathologique de l'APP et des différents produits de son métabolisme. En effet, le ligand physiologique – s'il existe – du domaine N-terminal n'a pas été identifié et les voies de signalisation sont encore mal définies. Une des stratégies d'accès à l'analyse de ces voies de signalisation est l'identification de partenaires moléculaires du domaine cytoplasmique.



### REVENDEICATIONS

1°) Peptide, caractérisé en ce qu'il est sélectionné dans le groupe des peptides définis par les séquences (code une lettre):  $Y_1KQYTSIHGGY_0$  (SEQ ID NO:2),  $Y_1KKQYTSIHGGY_0$  (SEQ ID NO:3) et  $Y_1KKKQYTSIHGGY_0$  (SEQ ID NO:4), dans lesquelles  $Y_0$  est nul ou représente V, VV, VVE VVEV ou VVEVD et  $Y_1$  représente un peptide d'internalisation et d'adressage, répondant à la séquence  $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}$ , dans laquelle  $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13}, X_{14}, X_{15}, X_{16}$  représentent chacun un acide  $\alpha$ -aminé, 6 à 10 d'entre lesdits acides aminés étant hydrophobes et  $X_6$  représentant un tryptophane.

2°) Peptide selon la revendication 1, caractérisés en ce que la séquence  $Y_1$  correspond à la séquence KQIKIWFQNRMRMKWKK (SEQ ID NO:5).

3°) Utilisation d'un peptide comprenant le domaine juxtamembranaire situé entre les positions 649 et 664 du domaine cytoplasmique du précurseur de la protéine amyloïde, pour la sélection et le criblage de produits aptes à inhiber l'apoptose.

4°) Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que ledit peptide est associé à un peptide d'internalisation sélectionné dans le groupe constitué par les peptides d'internalisation aptes à passer la barrière hémato-encéphalique.

5°) Utilisation d'un peptidesélectionné dans le groupe des peptides définis par les séquences (code une lettre)  $Y_1KQYTSIHGGY_0$  (SEQ ID NO:2),  $Y_1KKQYTSIHGGY_0$  (SEQ ID NO:3) et  $Y_1KKKQYTSIHGGY_0$  (SEQ ID NO:4), dans lesquelles  $Y_0$  est nul ou représente V, VV, VVE VVEV ou VVEVD et  $Y_1$  est nul ou représente un peptide d'internalisation et d'adressage, répondant à la séquence  $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}$ , dans laquelle  $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13}, X_{14}, X_{15}, X_{16}$  représentent chacun un acide  $\alpha$ -aminé, 6 à 10 d'entre lesdits acides aminés étant hydrophobes et  $X_6$  représentant un tryptophane, pour la sélection et le criblage de produits aptes à inhiber l'apoptose.

6°) Utilisation de cellules, dans lesquelles un peptide tel que défini aux revendications 3 à 5, a été internalisé, pour la sélection et le criblage de produits aptes à inhiber l'apoptose.

7°) Procédé de criblage et de sélection de produits aptes à inhiber l'apoptose, caractérisé en ce qu'il comprend :



- la mise en contact de l'inhibiteur potentiel avec une cellule dans laquelle un peptide tel que défini aux revendications 3 à 5, a été internalisé et

- la mesure du clivage de l'ADN ou de l'actine ou la mesure de la sous-unité p20 de la caspase 3.

5 8°) Utilisation d'un peptide tel que défini aux revendications 3 à 5, pour la préparation d'un médicament anti-cancéreux.

9°) Peptide, caractérisé en ce qu'il est sélectionné dans le groupe des peptides définis par les séquences (code une lettre)  $Y_1KQYTSIHG Y_0$  (SEQ ID NO:2) et  $Y_1KKQYTSIHG Y_0$  (SEQ ID NO:3), dans lesquelles  $Y_0$  est nul ou représente V, VV, VVE VVEV ou VVEVD et  $Y_1$  est nul, et par le peptide de formule  $Y_1KKKQYTSIHG Y_0$  (SEQ ID NO:4), dans lequel  $Y_0$  représente VVEVD et  $Y_1$  est nul.

10





10/048209-  
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

31

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference BLOcp644/45P	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/02174	International filing date (day/month/year) 28 July 2000 (28.07.00)	Priority date (day/month/year) 30 July 1999 (30.07.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07K 7/00		
Applicant CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE-CNRS		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>9</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>3</u> sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>

Date of submission of the demand 26 February 2001 (26.02.01)	Date of completion of this report 05 November 2001 (05.11.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/02174

## I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages 2-12, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages 1, filed with the letter of 05 September 2001 (05.09.2001)
- ☒ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages 1-9, filed with the letter of 05 September 2001 (05.09.2001)
- ☒ the drawings:  
pages 1/4-4/4, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages 1-3, filed with the letter of 05 September 2001 (05.09.2001)

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☒ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☒ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☒ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☒ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/02174

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 3, 4, 6-8

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. \_\_\_\_\_  
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 3, 4, 6-8  
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported  
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. \_\_\_\_\_.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.



**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.

1. Claim 3 is so unclear and broad (see the reasons for this objection in Box VIII, below) that an opinion regarding the novelty, inventive step or industrial applicability of said claim cannot be formulated.
2. Claim 4 is dependent on the obscure Claim 3; Claims 6 to 8 are dependent in part on Claims 3 and 4; an opinion regarding the novelty, inventive step or industrial applicability of Claims 4 and 6-8 cannot therefore be formulated.





## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1, 2, 5, 9	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1, 2, 5, 9	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1, 2, 5, 9	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

1. Claims 1 and 2 describe peptides selected in the group consisting of the sequences  $Y_1Y_2KQYTSIHG Y_0$ , in which  $Y_0$  is zero or represents V, VV, VVE, VVEV or VVEVD,  $Y_1$  represents a peptide corresponding to the sequence  $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}$  as defined in Claim 1, and  $Y_2$  is zero or is represented by K or by KK.
2. Claim 5 describes the use of a peptide selected in the group consisting of the sequences  $Y_1Y_2KQYTSIHG Y_0$ , in which  $Y_0$  is zero or represents V, VV, VVE, VVEV or VVEVD,  $Y_1$  is zero or represents a peptide corresponding to the sequence  $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}$  as defined in Claim 1, and  $Y_2$  is zero or is represented by K or by KK, for selecting and screening products capable of inhibiting apoptosis.
3. Claim 9 describes peptides selected in the group consisting of:
  - the sequences  $Y_1Y_2KQYTSIHG Y_0$ , in which  $Y_0$  is zero or represents V, VV, VVE, VVEV or VVEVD,  $Y_1$  is zero and  $Y_2$  is zero or is represented by K,
  - the sequence  $Y_3KQYTSIHG Y_0$ , in which  $Y_0$  is



represented by VVEVD,  $Y_1$  is zero and  $Y_2$  is KK.

4. Document **D1**, which is considered to be the prior art closest to the subject matter of Claims 1 and/or 9, shows (the references in parentheses apply to said document) peptides (cytoplasmic sequence APP: column 5, lines 9-23; Figure 9B; SEQ ID NO: 10, 14-18) selected in the group consisting of the sequences  $Y_1Y_2KQYTSIHG Y_0$ , in which  $Y_0$  represents a sequence of 36 amino acids,  $Y_1$  is zero and  $Y_2$  is represented by KK. Said peptides may lead, by endoproteolytic cleavage, to  $\beta$ -amyloid, a neurotoxic (column 1, line 26) that accumulates in the brain of patients suffering from Alzheimer's disease (column 1, lines 15-25; column 7, lines 50-56).
5. The subject matter of Claims 1 and/or 9 therefore **differs** from said known peptides in that  $Y_0$  is different (see paragraphs 1 and 3 above), and in that said peptides are used to select and screen products capable of inhibiting apoptosis.
6. The subject matter of Claims 1 and 9 is therefore **novel** (PCT Article 33(2)).
7. The **problem** that the present invention is intended to solve can therefore be considered to be that of finding alternative peptides that are useful in inhibiting apoptosis.
8. The **solution** to said problem, as proposed in Claims 1 and/or 9 of the present application, is considered to involve an **inventive** step (PCT Article 33(3)), for the following reasons:



- None of the available prior art documents describes or suggests a peptide as defined in Claims 1 and/or 9 of the present application;
- None of the available prior art documents describes or suggests using such a peptide to select and screen products capable of inhibiting apoptosis.

9. Claim 2 is dependent on Claim 1 and therefore also satisfies, as such, the PCT requirements of **novelty** and **inventive step**.

10. Claim 5 describes the use of such novel and inventive peptides and therefore also satisfies the PCT requirements of **novelty** and **inventive step**.

11. Industrial applicability:

The subject matter of Claims 1, 2 and 9 has a **use** in selecting and screening products capable of inhibiting apoptosis (Claim 5). Therefore, the subject matter of Claims **1, 2, 5 and 9** satisfies the requirement of PCT Article 33(4).



**VII. Certain defects in the international application**

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Contrary to the requirement of PCT Rule 5.1(a)(ii), the relevant prior art disclosed in document D1 has not been indicated in the description, nor has this document been cited.





## VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. Claim 3 describes the use of a peptide including "the" juxtamembranous domain "located between positions 649 and 664" of the cytoplasmic domain of the amyloid protein precursor, for selecting and screening products capable of inhibiting apoptosis.

The description provides two definitions of said juxtamembranous domain, namely: "KKKQYTSIHG" (page 2, line 16), or else "positions 649-664" (page 2, line 26), which refers to the peptide KKKQYTSIHGVEVD (see page 1, lines 7-9, and SEQ ID NO:1).

The expression "domain ... located between positions 649 and 664" used in Claim 3 means that the peptide used according to Claim 3 includes any domain located between said positions 649 and 664, e.g. the peptide located between positions 649-659, or the peptide located between positions 649-664, or any other portion of the peptide located between positions 649-664 (which is not described in the original application, and which is therefore contrary to PCT Article 34(2)(b)).

For this reason, the expression: "including the juxtamembranous domain located between positions 649 and 664 of the cytoplasmic domain of the amyloid protein precursor" used in Claim 3 is vague and ambiguous, and casts doubt on the meaning of the technical features to which it refers.

The subject matter of **Claim 3**, and of Claim 4, which is dependent thereon, is **not** therefore **clearly** defined (PCT Article 6).



## VIII. Certain observations on the international application

2. Claims 6 to 8 are dependent on Claims 3 and 4, and cannot therefore be considered to be **clearly** defined (PCT Article 6).
3. The vague and imprecise wording used on page 2, lines 16 and 26 of the description (two different definitions for the juxtamembranous domain), appears to indicate that the subject matter for protection is different from that defined in the claims. This results in a lack of clarity (PCT Article 6) when the claims are interpreted in light of the description (see PCT Guidelines, Chapter III-4.3(a)).
4. The wording used on page 12, line 32 of the description ("treatments for apoptosis accompanying Alzheimer's disease"; see also page 11, lines 24 and 28-29) appears to indicate that the subject matter for protection is different from that defined in the claims (see Claim 8: "anticancer drug"). This results in a lack of clarity (PCT Article 6) when the claims are interpreted in light of the description (see PCT Guidelines, Chapter III-4.3(a)).

